

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N^o

707

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

LEFKOVITCH Nicolas

externe des Hôpitaux de Paris

né le 9 mai 1909 à Budapest (Hongrie)

Contribution à l'étude
de l'association hépato-bismuthique
dans le traitement de la syphilis

Président : M. H. GOUGEROT, Professeur.

IMPRIMERIE RISCH ET GILLMANN

10, BOULEVARD KELLERMANN

PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

LEFKOVITCH Nicolas

externe des Hôpitaux de Paris

né le 9 mai 1909 à Budapest (Hongrie)

**Contribution à l'étude
de l'association hépato-bismuthique
dans le traitement de la syphilis**

Président : M. H. GOUGEROT, Professeur.

IMPRIMERIE RISCH ET GILLMANN

40, BOULEVARD KELLERMANN

PARIS

LE DOYEN. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE. . . Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BOULIN. . . . Pathologie médicale.
 BULLIARD . . Histologie.
 CATHALA. . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON . . . Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD . . Parasitologie.
 GASTINEL . . Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES . Pathologie médicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HAGUENAU . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD . . . Pharmacologie.
 HUGUENIN. . Anatomie pathologique.
 JOANNON. . . Hygiène.
 LACOMME . . Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LELONG . . . Pathologie médicale.
 LEMAIRE. . . Pathologie expérimentale.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY. . Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÈNÉGAUX. . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET. . Pathologie médicale.
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN . . Pathologie médicale.
 OBERLING . . Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE. Médecine légale.
 PORTES. . . . Obstétrique.
 RENARD . . . Ophtalmologie.
 RICHET. . . . Physiologie.
 SANNIÉ . . . Chimie biologique.
 SÈNÈQUE. . . Pathologie chirurgicale.
 TROISIER. . . Pathologie expérimentale.
 TURPIN. . . . Pathologie médicale.
 VIGNES. . . . Obstétrique.
 WILMOTH . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET. . . Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. . Physiologie.
 GUÉNIOT. . . . Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS. Pathologie chirurgicale.
 LEROUX . . . Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE . . Parasitologie.
 PHILIBERT. . Bactériologie.
 VAUDESCAL . . Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN . . .		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER . . .	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR-VALLÉRY- RADOT		VELTER	
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL . . .	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

Professeur de clinique des maladies cutanées
et syphilitiques

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter de présider cet-
te thèse, nous lui en exprimons
tous nos remerciements.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE PARIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CARNOT
Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEGUEU
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur honoraire à la Faculté de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

A MONSIEUR LE D^r CH. RICHET FILS
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C.-J. LENORMANT
Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur de clinique chirurgicale,
Chirurgien des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEJARS
Professeur honoraire à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur
in mémoriam

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. RIBADEAU-DUMAS
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R.-J. WEISMANN-NETTER
Médecin des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. HAMBURGER
Médecin des Hôpitaux.

et à MESSIEURS
LE DOCTEUR Paul BLUM
Ancien chef de clinique
Assistant à l'Hôpital Saint-Louis
Chevalier de la Légion d'Honneur

LE DOCTEUR A. PATTE
Chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris

En témoignage de reconnaissance pour leurs précieux conseils. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude.

INTRODUCTION

Quels que soient les avantages des arsénobenzènes dans le traitement d'attaque de la syphilis, leur emploi présente des inconvénients qui leur confèrent la réputation d'être d'un maniement délicat. L'arrivée dans l'arsenal thérapeutique des produits bismuthiques a permis par contre aux praticiens d'avoir à leur disposition une méthode thérapeutique de grande activité, d'indications plus étendues et d'un maniement plus aisé.

Depuis la naissance de la bismuthothérapie (1921) et par suite de son succès croissant on a été amené à multiplier les recherches concernant des produits bismuthiques de plus en plus améliorés, de toxicité moindre, de tolérance et d'activité encore accrues. On peut même enregistrer actuellement, non seulement chez les praticiens mais également chez les spécialistes, mis en défiance par les possibilités d'accidents graves de l'arsénothérapie, une tendance à l'emploi prépondé-

rant du bismuth dans le traitement de la syphilis à toutes les périodes de la maladie, à tous les stades de son traitement, y compris le traitement d'attaque.

La vogue des thérapeutiques associés semble d'autre part devoir permettre de faire entrer la bismuthothérapie de la syphilis dans une voie de progrès plus amples.

Parmi ces thérapeuthiques associés, l'opothérapie, et plus spécialement l'opothérapie hépatique paraît appelée à prendre une des premières places.

C'est sur une pareille association thérapeutique hépatobismuthique qu'ont porté nos recherches.

Nous tenons à remercier ici tous ceux qui ont bien voulu nous accueillir dans leurs Services hospitaliers, nous communiquer leurs observations, nous prodiguer leurs conseils et nous permettre ainsi d'entreprendre des travaux encore incomplets mais que nous comptons bien poursuivre ultérieurement.

ÉVOLUTION DE LA BISMUTHOTHÉRAPIE

Sans insister sur les recherches déjà anciennes de Dalché, Villejean, Masucci, Portes et Balzer (1889) nous rappellerons que ce n'est qu'en 1921 que MM. Sazerac et Levaditi publièrent leurs premiers mémoires relatifs à l'action des sels de bismuth sur les lésions syphilitiques. C'est à la suite des recherches de Sauton et Robert (1914-1916) portant sur l'action préventive et même curative du bismuth dans la spirillose des poules, recherches que ces auteurs devaient étendre à la syphilis et dont la guerre devait les écarter pour toujours, que MM. Sazerac et Levaditi avaient entrepris leurs expériences sur la *syphilis expérimentale du lapin*. Ils avaient utilisé un *tartrobismuthate double de sodium et de potassium en solution alcaline* et l'administraient par voie sous-cutanée.

Peu après, leur expérimentation se porta sur la *syphilis humaine*. S'étant heurtés dès le début à une intolérance surprenante de l'organisme vis-à-vis du

même sel bismuthique préparé selon la technique de Cowley, les lésions locales inflammatoires, les grosses récutions douloureuses qui s'ensuivaient les firent abandonner la voie sous-cutanée pour la voie intramusculaire et le tartrobismuthate double en solution aqueuse alcaline pour le même sel mais en *suspension huileuse* (Trépol). Ces essais leur permirent de constater la disparition rapide du tréponème dans les lésions contagieuses, la cicatrisation des lésions ouvertes en quelques jours, la négativation rapide du Bordet-Wassermann.

A leur suite, MM. Louis Fournier et Guénot confirmèrent ces résultats remarquables (Hôpital Cochin 1922) et purent conclure que le bismuth pouvait être considéré comme un des agents les plus actifs de la thérapeutique antisypilitique. Ils avaient, pour leurs premiers travaux, utilisé le même sel, en suspension huileuse et avaient noté généralement une bonne tolérance.

L'abandon de la solution aqueuse, abandon auquel avait été « forcé par les circonstances » M. Levaditi, en faveur de la suspension huileuse inaugurait la séparation des bismuthiques antisypilitiques en deux grandes classes : les *hydrosolubles*, les *insolubles en suspension huileuse*, avec une préférence marquée pour les seconds.

Ces premiers succès de la bismuthothérapie amenèrent la découverte d'un très grand nombre d'autres bismuthiques dont l'énumération serait fastidieuse et

que Levaditi a classés en 4 groupes distincts, à savoir :

1° *Bismuth métallique* où le bismuth n'est pas incorporé dans une molécule organique ou non organique et est employé soit en suspension fine dans une solution isotonique, soit à l'état colloïdal, soit associé au mercure en un amalgame de mercure en suspension huileuse.

2° *Sels organiques du bismuth*, groupe auquel appartiennent les tartrobismuthates de sodium et de potassium — acide et neutre — en solution aqueuse ou en suspension huileuse ou aqueuse, ainsi qu'un grand nombre d'autres sels : citrate ammoniacal, lactate soluble, sousgallate, benzoate, salicylate, etc.

3° *Sels minéraux du bismuth*, hydroxydes insolubles en suspension huileuse, iodure soluble, etc...

4° *Dérivés bismuthiques alcaloïdiques*, iodoquinate surtout, en suspension huileuse.

Se rendant compte de l'importance non seulement de la constitution chimique (quant à la toxicité) et de la teneur en bismuth métal (quant à l'efficacité), mais aussi des propriétés physiques du produit utilisé, Levaditi, en 1924, considérait en premier lieu la question de la solubilité dans l'eau, et n'hésitait pas alors à prétendre que « les dérivés solubles se prêtent mal à l'injection intramusculaire ou souscutanée. La douleur et les réactions locales qu'ils provoquent les ont fait abandonner par la plupart des praticiens. »

C'est dans le même temps que naissaient les camphocarbonates, ouvrant la grande catégorie des *liposolubles*. Expérimentés dès 1924 par Levaditi, et introduits dans la thérapeutique dans la même année par Clément Simon, ils devaient par la suite prendre la première place des bismuthiques courants.

C'est alors que s'ouvrit la querelle, jamais éteinte, entre partisans des liposolubles et des insolubles. Nous ne rappellerons pas ces discussions ni les arguments mis en avant par les auteurs pour faire préférer l'une ou l'autre de ces 2 catégories de produits. Les sels hydrosolubles si catégoriquement éliminés par Levaditi étaient oubliés dans cette querelle, mais il semblait bien que cette proscription avait été d'un radicalisme un peu trop arbitraire et que les hydrosolubles devaient être appelés à reprendre dans l'arsenal thérapeutique de la syphilis une place de choix qu'ils n'auraient jamais dû perdre.

Tout récemment, Clément Simon, présentant un iodure double de bismuth et de sodium en solution aqueuse, n'hésitait pas en effet à parler d'une « nouvelle étape qui s'ouvre en bismuthothérapie avec la *réhabilitation des hydrosolubles* ». Cet auteur mettait en vedette à cette occasion les avantages des hydrosolubles : absorption musculaire rapide uniforme et notable, élimination rapide et complète, avantage d'injecter de l'eau plutôt que de l'huile, « les liposolubles étant en soi des préparations par nature dou-
« loureuses et instables. En effet, à la longue, l'huile
« n'est plus absorbée et peut former sur place de vé-

« ritables tumeurs, dont le moindre inconvénient est
« de rendre très difficiles les injections ultérieures,
« sans parler des accidents graves dûs à la mobilisa-
« tion brusque de ce dépôt de bismuth. »

*
**

C'est encore à Levaditi qu'on doit d'avoir démontré l'importance et le rôle que les extraits d'organes peuvent jouer dans la chimiothérapie de la syphilis. Sans insister sur ses travaux de 1905 faits en collaboration avec Yamanouchi où il démontrait que l'*atoxyl*, dérivé arsenical incapable de détruire les trypanosomes *in vitro*, devient fortement trypanocide si l'on a soin de le mettre en contact à 37°, avec un extrait frais de *foie de lapin*, par formation de *trypanotoxyl*, tozalbumine arsénisée fabriquée par l'organisme aux dépens de l'*atoxyl*, et elle, fortement trypanocide, — travaux confirmés par plusieurs auteurs, et dont les constatations ont été étendues aux dérivés antimoniés par Levaditi et Knaffl von Lenz, — nous devons rappeler à propos du bismuth que c'est le même auteur, avec Nicolau, qui, en 1923, a observé des faits tout à fait analogues d'activation des sels bismuthiques par les extraits d'organes.

Le *tartrobismuthate de sodium et de potassium*, incapable de détruire les tréponèmes à une concentration déterminée devient fortement parasiticide quand on le met en présence d'un extrait hépatique frais à

la température de 37°. Il se forme dans ces conditions un dérivé bismuthique nouveau que Levaditi a appelé *Bismoxyl*.

Ce bismoxyl, se formerait grâce aux propriétés réductrices d'un principe transformateur des extraits cellulaires appelé *Bismogène* qui serait une substance organique colloïdale partiellement thermostable, filtrable et ne dialysant pas. Le bismoxyl lui, est thermolabile mais résiste à la dessiccation, se conserve très longtemps à la température du laboratoire et ne filtre pas.

Sans entrer dans le détail des expériences et de la théorie proposée par Levaditi sur le phénomène, rappelons sa conclusion : « il paraît s'agir d'une loi
« biologique plus générale d'après laquelle certains
« composés spirillicides et trypanocides, quelque soit
« le métal qui entre dans leur constitution (Bi., As.,
« Sb., Va.) agissent dans l'organisme après avoir subi
« des transformations plus ou moins profondes, leur
« conférant des propriétés chimiques, physiques et
« thérapeutiques nouvelles ».

Quoi qu'il en soit, il est remarquable que dans ses expériences Levaditi ait, d'une part, utilisé le tartrobismuthate sodicopotassique, et constaté que, si tous les produits bismuthiques sont susceptibles de présider à la formation de Bismoxyl, ce sont précisément les sels hydrosolubles qui sont d'un meilleur rendement ; d'autre part, qu'il ait mis les extraits hépatiques de divers animaux (lapin, cheval, veau) au premier rang des extraits organiques capables de trans-

former le bismuth en bismoxyl (plus de 10 fois plus actifs que les extraits musculaires), et enfin que la concentration en bismuth du bismoxyl-veau soit supérieure à celle obtenue avec les extraits provenant d'autres animaux (sauf le mouton).



Il est d'autres raisons qui militent en faveur de l'*opothérapie hépatique* adjointe à la bismuthothérapie.

On sait que c'est au Professeur Villaret que revient le mérite d'avoir le premier injecté de l'extrait hépatique en même temps que le produit antisypilitique.

Les avantages de l'*opothérapie hépatique* dans la syphilis ont été bien mis en lumière par Paul Blum dans une revue générale dont nous nous permettons de reproduire la substance :

On connaît le tropisme à la fois du tréponème et de la chimiothérapie pour la cellule hépatique, qui « prise entre deux feux » doit être ménagée à ce double titre.

Du fait de son action stimulante et substitutive sur la cellule hépatique, l'*opothérapie hépatique* paraît être indiquée, par conséquent non seulement quand il y a insuffisance hépatique, en particulier en cas d'intolérance médicamenteuse où elle est d'un si pré-

cieux concours, ou dans la syphilis hépatique secondaire ou tertiaire où elle est un excellent adjuvant, mais aussi dans toutes les manifestations morbides d'un malade syphilitique.

Elle exerce un rôle surtout préventif des manifestations d'intolérance ou d'intoxication. Elle a aussi une valeur curative de ces accidents (cas de Marcel Pinard d'une érythrodermie arsenicale).

Elle est plus spécialement indiquée dans la bismuthothérapie que dans l'hydrargyrothérapie puisque, si le bismuth paraît être plus toxique pour le foie, comme le montre la rareté des troubles hépatotoxiques au cours du traitement de la syphilis par le bismuth — surtout par comparaison avec ceux de l'arsénothérapie —, le bismuth serait, d'après Filliol, plus ictérigène que le mercure.

Le mécanisme de l'opothérapie hépatique est complexe : elle paraît agir en excitant la fonction biliaire, en augmentant la fonction uréopoiétique, en favorisant les fonctions antitoxique, coagulante et glycogénique du foie. Elle agit aussi en augmentant la diurèse. Les extraits partiels désalbuminés et délipoïdés sont non seulement hémopoïétiques mais ont une action sur les vaisseaux et une action stimulante et substitutive sur la cellule hépatique.

D'autre part, Schulmann, étudiant la question de l'*asthénie* bismuthique, se demande si on peut « pour » expliquer cette fatigabilité spéciale, faire intervenir « une déficience organique spéciale », observe qu'il est « plus facile de dire qu'il y a insuffisance d'une fonc-

« tion endocrinienne que de la prouver », attire l'attention sur l'anémie, dont « il existe toujours un degré « marqué », rapporte deux cas d'érythrolyse toxique par le bismuth dûs à Marcozzi, et, au chapitre thérapeutique, préconise l'opothérapie hépatique. « Il ne « faudra pas négliger de combattre l'anémie qui est « fréquente et la méthode de Whipple donne ici de « bons résultats ».

Si, enfin, envisageant la question de la *grippe bismuthique* — qu'on la range parmi les formes cliniques de l'asthénie bismuthique, ou qu'on la fasse sortir de ce cadre (Schulmann) — on tient compte de ce que MM. Gaté, Thiers et Cuilleret, étudiant ces diverses causes et se basant sur leurs observations expliquent ce syndrome par un « processus de sensibilisation bismuthique », il est tout naturel de penser que la valeur de l'opothérapie hépatique comme facteur de désensibilisation générale puisse être grande pour prévenir au moins ces accidents de grippe bismuthique.

Récemment, MM. Sidi et Paris, étudiant l'injection systématique d'extrait purifié désalbuminé et délipoidé de foie de veau concurremment avec les injections bismuthiques pour empêcher l'asthénie bismuthique la conseillent à titre préventif « chez les syphilitiques « amaigris, chez les syphilitiques hépatiques, chez les « syphilitiques à mauvais état général, chez tout sujet « que le bismuth fatigue considérablement ou anémie ». Ils constatent également qu'elle semble activer la guérison dans les grosses stomatites bismuthiques.

De même, précédemment, Galliot, utilisant une association de bismuth liposoluble et de lipoïde hépatique, avait insisté sur le fait qu'avec son produit il avait « pour ainsi dire évité complètement à ses malades des phénomènes d'asthénie bismuthique qui « sont parfois assez intenses pour donner l'ensemble « clinique de la grippe ».

Au contraire même, l'opothérapie hépatique parut permettre à Sidi et Paris de constater un effet tonique appréciable : « nous devons insister sur un « point éminemment caractéristique à nos yeux : « presque tous les malades à qui nous avons prescrit « l'opothérapie hépatique (associée au traitement « bismuthique) la redemandent lorsqu'il reviennent « pour une nouvelle série d'injections ».

*
**

Les avantages de l'opothérapie hépatique combinée à la bismuthothérapie paraissant donc indiscutables, le problème des *modalités de cette association* doit être maintenant envisagé.

Le Professeur Villaret a démontré la nette supériorité de l'administration par voie parentérale sur la voie digestive pour l'opothérapie hépatique et c'est bien par injection qu'avec Paul Blum il a le premier injecté ensemble l'extrait hépatique et l'antisiphilitique.

Leur préférence allait déjà aux extraits aqueux, « les extraits lipoïdiques ou en solution huileuse s'absorbant mal chez les malades ayant un foie de mauvaise qualité ».

Paul Blum préconise donc les extraits hépatiques purifiés, désalbuminés et délipoidés, selon la technique de Cohn et Minot et c'est cet extrait qu'il envisage quand il conseille, avec l'accord du Professeur Gougerot l'injection systématique d'un mélange, fait dans la seringue même d'injection, de sel bismuthique et d'extrait de foie, chaque fois au moins qu'on soupçonne quelque fragilité du foie.

Pendant longtemps cette association thérapeutique a été en effet utilisée soit en faisant chaque fois deux injections au malade, soit en mélangeant extemporanément dans la seringue même les deux composants de cette association.

Malheureusement l'emploi général de sels bismuthiques en solution ou en suspension huileuse ne permet pas la réalisation d'un bon mélange avec un extrait aqueux de foie.

Il était à penser également que le mélange anticipé de ces deux éléments dans une seule et même ampoule permettrait d'injecter non plus une simple *juxtaposition*, mais peut-être une véritable *combinaison* de ces éléments : foie, bismuth.

Ce n'est pas une semblable combinaison que Sidi et Paris ont injecté dans leurs expérimentations, et ce n'est pas au pouvoir activant de l'extrait de foie sur le bismuth, par formation de bismoxyl qu'ils attri-

buent l'heureux résultat qu'ils communiquent puisque ce qu'ils ont injecté est un mélange extemporané d'iodioquinat de bismuth en suspension huileuse et d'extrait aqueux désalbuminé et délipoidé de foie. Ils reconnaissent du reste que « cette explication paraît « pouvoir s'appliquer difficilement à ce cas car les « expériences de Levaditi ont montré que les sels bismuthiques insolubles bénéficiaient peu de ce pouvoir renforçateur. D'autre part, les extraits utilisés « ne sont aucunement semblables aux autres extraits « cellulaires frais et non désalbuminés utilisés par « Levaditi ».

L. Fournier, Guénot, Schwartz et Yovanovitch ont bien essayé les produits spéciaux préparés *in vitro* par Levaditi et Nicolau (bismoxyl-foie), mais leurs expériences ne purent être continuées, car si le bismoxyl-foie se montrait très actif, par contre son emploi n'allait pas sans un certain nombre d'inconvénients : fréquentes réactions générales caractérisées par un accès fébrile pouvant durer de 12 à 36 heures ; fréquentes réactions locales constituées par la tuméfaction et des crises douloureuses durant 2 ou 3 jours, forçant parfois le malade à garder le lit. Ces accidents seraient dûs, pour les auteurs, à l'albumine animale que contient le bismoxyl.

En 1932, Iscovesco prépara et Galliot expérimenta un produit bismuthé lipohépatosoluble contenant dans une seule ampoule : un tricamphrocarbonate de bismuth titrant 0,06 cg de bismuth métal par ampoule de 2^{cc}5 et 0,025 mg de lipoïde hépatique représentant

0,60 cg de poudre de foie, l'excipient étant 2^{cc}5 d'huile d'œillette, produit à peu près indolore, qu'ils déclarent très actif et de bonne tolérance.

Ce produit ne nous semble pas répondre pourtant à tous les desiderata des syphiligraphes pour plusieurs raisons :

1° C'est un liposoluble qui présente donc les inconvénients des liposolubles comparés aux avantages que nous avons vus plus haut des hydrosolubles.

2° Du fait qu'il est liposoluble il se prête mal à la formation de bixmoxyl (Levaditi).

3° La proportion d'extrait hépatique est extrêmement faible.

4° Les extraits lipoïdiques s'absorbent mal chez les malades ayant un foie de mauvaise qualité, et exposent à des accidents d'anaphylaxie (Villaret, Justin-Bezançon, P. Blum).

C'est en effet un extrait hépatique purifié, désalbuminé et délipoïdé que nous avons vu préconiser par les auteurs. La purification extrêmement poussée des extraits de foie destinés à être injectés, purification qui consiste justement à éliminer les traces de matières grasses, albuminoïdes ou protéïques, qui peuvent subsister dans des extraits buvables, permet seule d'interjecter sans choc des extraits très concentrés, et cette possibilité ne pourrait exister si l'extrait n'était pas justement privé de ses lipoïdes. D'autre part, certaines propriétés de l'extrait hépatique sont éliminées par l'emploi d'extraits liposolubles, comme par

exemple le principe antianémique du foie, qui est hydro et non liposoluble et dont nous avons vu l'intérêt dans l'asthénie bismuthique (Schulmann).

*
**

La contre-partie de ces écueils nous fit entrevoir les avantages que pourrait présenter un produit hépatobismuthique hydrosoluble et c'est la composition, les résultats de l'étude expérimentale et clinique d'une préparation de cet ordre que nous allons maintenant présenter.

COMPOSITION DU PRODUIT HEPATOBISMUTHIQUE HYDROSOLUBLE EXPÉRIMENTÉ

Le produit que nous avons expérimenté a la composition suivante :

— Tartrobismuthate de sodium et de potassium, 0,125 mg, soit 0,04 cg de bismuth métal.

— Extrait de foie de veau purifié 0,075 mg, représentant 30 gr. d'organe frais.

— Acide phénique neigeux 0,003 mg.

— Eau distillée Q.S. pour une ampoule de 2 cm.

N. B. — Si la plupart de nos essais ont été faits avec des ampoules titrant 0,04 cg. de bi-métal, nous avons pu utiliser également, avec la même tolérance, des ampoules titrant 0,06 cg. de bi-métal.

AVANTAGES PRÉSENTÉS « A PRIORI » PAR CETTE FORMULE

Il nous a paru que cette composition comportait un certain nombre d'avantages « *a priori* ».

1° Elle utilise un bismuthique hydrosoluble dont nous avons vu déjà les multiples avantages (Cl. Simon).

2° C'est le sel même utilisé par Levaditi au début de ses recherches sur la bismuthothérapie de la syphilis, sans les inconvénients de réactions locales qui le lui avaient fait abandonner.

3° L'opothérapie hépatique est ainsi appliquée par voie parentérale, plus active que la voie buccale (Villaret).

4° Associée dans la même ampoule que le bismuthique elle permet de ne faire au malade qu'une seule injection.

5° L'extrait hépatique est un extrait concentré purifié désalbuminé et délipoidé préparé selon la technique de Cohn et Minot, celui même qu'ont préconisé

les auteurs. C'est un extrait concentré permettant une hépatothérapie intensive dont l'indication peut ainsi s'étendre non seulement à la prophylaxie des accidents hépatotoxiques de la bismuthothérapie, mais également à leur traitement curatif sans interrompre les bienfaits de la cure bismuthique. Cette purification évite tout accident d'ordre anaphylactique.

6° L'extrait hépatique contient le principe antianémique dont Schulmann a montré l'intérêt dans la prophylaxie et la cure de l'asthénie bismuthique.

7° L'association hépatobismuthique ainsi réalisée, si elle ne permet pas de penser qu'elle est riche en bismoxyl, — du fait de la purification de l'extrait hépatique, et malgré la nature hydrosoluble du sel bismuthique utilisé — doit permettre néanmoins d'envisager : une réduction de la toxicité du mélange ; du fait de son hydrosolubilité un rapprochement possible des injections consécutives et des séries d'injection, donc de réaliser un véritable traitement d'attaque de la syphilis. Quant à la faible teneur en bismuth métal (4 ou 6 cg par ampoule) elle ne nous paraît pas un écueil puisque l'on doit pouvoir rapprocher les injections au point d'avoir une imprégnation bismuthique presque continue de l'organisme (tout comme et mieux qu'avec un insoluble en suspension huileuse), tout en évitant aisément les risques d'intoxication. Les travaux récents de Levaditi et Yvonne Manin sur le mécanisme de l'action spirochéticide du bismuth, attribuant à ce métal le simple rôle de catalyseur dans la spirochétolyse thérapeutique, font pen-

ser du reste que la richesse d'un produit en bismuth métal est moins à considérer que les capacités de son utilisation par l'organisme.

8° Le caractère aqueux de l'excipient est un avantage non négligeable dans la technique de l'injection.

ÉTUDE CHIMIQUE DU COMPOSÉ HÉPATOBISMUTHIQUE PRÉSENTÉ

Le composé que nous venons de présenter et qui a servi à nos expérimentations a été étudié au point de vue chimique.

Il s'agit d'une solution claire, de réaction légèrement acide ($pH = 5,8$), donnant directement les réactions du bismuth :

- précipité noir par l'anhydride sulfurique H_2S ,
- précipité blanc (à chaud) avec le carbonate d'ammoniaque,
- coloration brune avec un excès d'iodure de potassium, se transformant en précipité rouge orangé par addition d'un sel de quinine (formation d'iodobismuthate de quinine).

Ce précipité est soluble dans l'acétone.

La solution ne présente pas les caractères d'une solution colloïdale :

- pas d'effet Tyndall.

— mouvements browniens insignifiants à l'ultra-microscope.

Dosage du bismuth :

1) Méthode pondérale (précipitation un bain-marie bouillant à l'état de carbonate de bismuth, puis calcination) : poids de Bi_2O_3 obtenu par $\text{cm}^3 = 0,0332$.

Soit $0,0332 \times 0,8965 = 0 \text{ gr. } 029$ de bismuth métal.

2) Méthode colorimétrique à l'état d'iodobismuthate de quinine en solution dans l'acétone : $0,0285$ par cm^3 .

Soit environ trois centigrammes de Bi métal par cm^3 .

ÉTUDE BIOLOGIQUE EXPÉRIMENTALE

A. *Injection à doses toxiques* (0 cm³ 15, soit 0 gr. 5 de bismuthmétal). — Lapin de 2 kgs 5. Injection intramusculaire. L'injection est peu accusée ; l'animal boude un peu son alimentation.

Deuxième injection une semaine après de la même dose : six heures après, l'animal présente de la polyurie, puis une diminution des urines qui deviennent roses hématiques.

Depuis (trois semaines), l'animal est malade : amaigrissement, poil cotonneux. L'animal, sacrifié, présente des reins congestifs.

B. *Injections massives*. — Lapin de 2 kgs 6. Injections 4 semaines de suite de 0 cc. 05 de la solution, soit 0 cg. 15 de bismuth métal (ce qui correspondrait pour un être humain à $0,15 \times 40 = 6$ centigrammes). Les injections sont très bien supportées. Pas de réaction de l'animal. Si on prend un muscle de la cuisse, le lapin se sert de sa patte sans gêne apparante. L'animal se porte bien.

Conclusion : on peut pratiquer sans danger les injections du produit présenté.

RESORPTION — ELIMINATION

(Etude chez l'homme)

A. — Méthode chimique

La résorption du bismuth est immédiate. Le bismuth passe rapidement dans le sang en totalité.

Si l'on fait uriner le malade avant l'injection, on retrouve du bismuth dans l'urine à la première miction, 3 à 5 heures après.

L'élimination est à peu près complète en 36 heures environ.

B. — Méthode radiographique

Radios des régions fessières chez des sujets ayant reçu des injections intramusculaires de différentes préparations de bismuth.

1° Sujets ayant reçu des injections du composé hépatobismuthique :

N° 1. — Après une première série de 8 injections, une 2° série d'injections a été commencée et est en cours.

Une radiographie pratiquée 3 jours après la 6^e injection de cette 2^e série ne montre *aucune trace* de bismuth.

N^o 2. — Deux jours après la dernière injection d'une série de dix, la radiographie ne montre *aucune trace*.

N^o 3. — Radiographie pratiquée 24 heures après la 4^e injection d'une 2^e série, 25 jours après la dernière injection d'une série de 8 : *aucune trace*.

N^o 4. — Radio. 10 jours après la fin d'une série : *aucune trace*.

N^o 5. — Deux radiographies : la 1^{re}, faite environ 8 heures après la dernière injection d'une série de 10 ampoules à 0,04 cg. ne montre *aucune trace* ; la 2^e faite pendant l'injection même montre une *trainée opaque peu visible* d'ailleurs.

N^o 6. — Trois radiographies : 1^{re}, au moment de l'injection ne montre qu'une *trace peu opaque*, étalée, mais néanmoins très nette ; la 2^e et la 3^e pratiquées respectivement 24 et 48 heures après une injection de 0,06 cg. de Bi ne montrent *aucune trace opaque*.

2^o Sujets ayant reçu des injections d'un autre composé bismuthique hydrosoluble de présentation récente :

N^o 7. — Deux radiographies : la 1^{re} pratiquée aussitôt après l'injection montre une opacité nette ; la 2^e pratiquée 16 jours après une 2^e injection faite dans l'autre fesse montre : une trace nette de l'injection

nouvelle, et la persistance de traces au niveau de la 1^{re} injection.

N° 8. — Radiographie faite 25 jours après une série : nombreuses traces visibles à gauche, rien à droite.

3° Sujets ayant reçu des injections de camphro-carbonate liposoluble :

N° 9. — Radio après une 5^e injection : traces très intenses.

N° 10. — Radiographie 6 semaines après la fin d'une série : traces très marquées encore.

N° 11. — Radiographie 3 mois après la fin d'une série : traces disséminées.

N° 12. — Radiographie pratiquée en cours de série : traces très nombreuses, très étendues et très opaques.

4° Sujets ayant reçu des injections d'un autre liposoluble d'usage courant :

N° 13. — Radiographie 4 mois après la fin d'une série : pas de trace.

N° 14. — Radio au milieu d'une série : traces nombreuses, la plupart de petites dimensions.

N° 15. — Radio 6 semaines après la fin d'une série : de nombreuses tâches encore très opaques.

N° 16. — Radio immédiatement après la fin d'une série : traces très marquées.

Conclusions

Les 2 liposolubles expérimentés persistent très longtemps dans les muscles puisqu'on en retrouve jusqu'à 3 mois après la dernière injection.

Un hydrosoluble paraît n'y persister que 20 jours à un mois.

L'hydrosoluble hépatobismuthique est très rapidement éliminé : visible au moment même de l'injection, il a complètement disparu de la région injectée 24 heures après. Ce fait permet de présager une *action plus rapide* de ce bismuthique et la *possibilité de rapprocher* sans inconvénients les injections les unes des autres, ainsi que les séries.

CONCLUSION DE CES EXPERIMENTATIONS

Le produit que nous avons entre les mains s'est donc montré d'une teneur bismuthique suffisante, d'une toxicité faible, de résorption et d'élimination remarquablement rapides. Nous étions ainsi autorisés à l'essayer en clinique.

OBSERVATIONS

Première série de malades traités

par l'Association hépatobismuthique hydrosoluble (1).

OBS. I. — 48 ans. Chancre probablement en août 1935. Syphilis découverte en mars 1936 à l'occasion d'un eczéma anal.

Du 7-3-36 au 10-10-36 il reçoit 30 *injections de bismuth liposoluble* et 16 *d'huile iodée*. Les réactions de Bordet Wassermann, Hecht, Desmoulières et Kahn se maintiennent fortement positives (Ho Ho HoK + + + + le 7-3-36, le 6-5-36, le 8-7-36, le 10-10-36).

Du 10-10-36 ou 5-12-36 il reçoit 18 ampoules de FB en 10 injections. Elles sont toutes *un peu douloureuses* durant 3 jours.

Le 28-11-36 la senologie *reste positive* (000 + + + +) malgré 0,56 cgde bismuth reçus dans la série. Même résultat le 9-1-37 après 0,72 cg.

2^e série du 9-1-37 au 13-3-37 série de 10 injections (20 ampoules), soit 0,80 cg. de Bi-métal. Les injections,

(1) Pour ne pas alourdir le texte nous désignerons cette association seulement par les initiales F. B.

Tous les examens sérologiques ont été pratiqués à l'Hôpital Saint-Louis (Dispensaire de la clinique des maladies cutanées et syphilitiques).

doubles, ne sont pas douloureuses et le malade signale chaque fois un effet particulièrement *tonique* des injections, tel qu'il n'en a jamais ressenti avec d'autres bismuthiques.

2° série) *la sérologie est complètement négative aux 4 réactions* (888—).

Le 6-3-37 (après 8 injections, soit 0,64 cg. dans cette réaction (888—).

Le 17-4-37, cinq semaines après la fin de la 2° série la sérologie commence à fléchir (8 E 5 + + +). A la demande du malade on recommence une 3° série.

Conclusion : BW rebelle. Il faut 2 séries (en tout : $0,72 + 0,64 = 1,36$ de Bi-métal) pour négativer enfin ce BW résistant.

Douloureuses en début, les injections doubles ne le furent pas dans la suite. *Effet tonique* remarquable.

OBS. II. — 56 ans. Syphilis datant de 1917 non traitée. Gommès en avril 1936, *leucoplasie céphalées*. BW complètement positif (000 + + + +).

Le 24-10-36 après 2 séries de Biliposoluble le BW reste 000 + + + +.

Du 24-10-36 au 23-12-36 il reçoit 15 ampoules de FB. (0,60 cg. de Bi).

Le BW reste positif le 28-11-36, le 6-1-37.

Du 16-1-37 au 24-2-37 il reçoit 17 ampoules de FB. en 10 injections (0,64 de Bi-métal). Une légère *gingivite*, le 23-1-37 n'a pas empêché de poursuivre la série. Mais à la fin de la série le malade se dit *fatigué* et avoir maigri de 1.500 gr. en un mois alors que jusqu'au 20-1-37 il restait un effet *tonique* très net.

Le 10-4-37 la sérologie reste complètement positive (000 + + + +).

Conclusion : BW irréductible d'une ancienne. Tolérance moyenne.

Le F.B. *n'a pas mieux négativé le BW* que les autres traitements.

OBS. III. — 54 ans. *Gommes* de la cuisse. BW 000 + + + (positif total). Traité depuis 1933. Le BW est resté constamment positif depuis (10 examens), malgré une série de novar, 125 injections de Bismuth liposoluble, 10 injections d'huile grise argentine.

Deux séries de FB. (en tout 20 ampoules) du 31-10-36 au 5-12-36 et du 2-1-37 au 6-2-37 ne négativent pas plus ce BW irréductible. Le 6-3-37 le BW est encore positif total (000 + + + +).

Conclusion : Bonne tolérance. Echec sur le BW irréductible.

OBS. IV. — 52 ans. TABÈS. — Chancre en 1919. — Traité depuis septembre 1929 (914, Bi. Hg. I). *BW irréductible.*

Une série de FB. 2 fois par semaine en octobre, novembre 1936 ne réduit pas le BW irréductible qui reste positif total le 18-11-36 et le 30-1-37.

Conclusion : Cf. Obs. III.

OBS. V. — 59 ans. Syphilides périnariaires traitées depuis 1931. Malgré 3 séries annuelles de Bismuth oléosoluble le BW oscille encore en 1935 entre 886 + + + + et 2 E 0 + + + +.

En 1936 les BW sont 8 E 2 + + + + en février ; 8 E 4 + + + + en juin ; 8 E 5 + + + + en octobre, et le sujet a déjà reçu dans l'année 10 injections bismuthiques et 10 injections d'huile grise argentine.

1^{re} série de FB. du 21-10-36 au 25-11-36 : 10 injections tous les 4 ou 5 jours. Dès la 3^e injection le sujet dit qu'il se sent « *plus fort, plus léger* ». Les injections ne sont pas douloureuses. Malgré une légère gingivite la série peut être achevée.

Le 21-11-36 (après 8 injections soit 0,32 cg. de Bi) le BW est 8 E 4 + + + mais le 24-12-36 (un mois après la série de 0,40 cg.) il est 8 E 6 +.

Une 2^e série est pratiquée de même façon du 24-12-36 au 27-2-37. Le 24-2-37 (après 8 injections) le BW est 8 E 5 + mais le 3-5-37 (un mois après la 2^e série) il est 888—.

Conclusions : BW encore positif après plus de 5 ans de traitement :

1^o Deux séries de FB. (soit en tout 0,80 cg. de Bi) suffisent à négativer enfin complètement et pour la première fois la sérologie.

2^o Bonne tolérance musculaire. Effet tonique.

3^o Remarquer une *récutivation passagère* de la sérologie en fins de séries (BW des 21-11-36 et 24-2-37).

OBS. VI. — 64 ans. Chancre de la lèvre en 1904. *Leucoplasie*. Peu et mal traité jusqu'en février 1936 où apparaît une *paralysie faciale* gauche avec myosis bilatérale. De février à septembre 1936 il reçoit 40 injections bismuthiques mais la sérologie est restée entre un 8 E 4 + + et un 4 E 2 + + + +.

Le 24-10-36 le BW est enfin négatif (888 —) quand on commence le traitement par le FB.

1^{re} série de 10 ampoules du 24-10-36 au 25-11-36.

Le BW du 21-11-36 (après 8 ampoules) est réactivé à 2 E 0 + + + + mais le 23-1-37 (deux mois après la série) s'améliore à 875+—.

2^e série de 10 ampoules du 23-1-37 au 24-2-37.

Le BW du 20-2-37 (après 8 ampoules) s'améliore à 885+— et le 1-5-37 (deux mois après la série) redevient complètement négatif.

Conclusion : Le BW est complètement négatif avant

comme après le traitement mais on en a observé une sorte de réactivation vers la fin de la première série.

Les injections ne sont pas du tout douloureuses.

OBS. VII. — 49 ans. Syphilis primaire et secondaire en 1907. Traité pendant 5 ans par des pilules de protiodure. En 1911 BW négatif. Il se marie et a un fils bien portant. En 1934 il consulte pour « rhumatisme » on constate une *leucoplasie* et un BW positif total.

De juin 1934 à septembre 1936 il reçoit 6 séries de bismuth oléosoluble deux d'huile grise argentique, une d'huile iodée. Au cours de ce traitement 6 prises de sang indiquent une sérologie toujours complètement positive et le 9-11-36 le BW est encore 000+++.

En 1936 on a constaté de la glycosurie et en juillet il dut subir à la suite d'un phlegmon de la main et en raison d'un *diabète acidotique* une amputation du bras.

Une 1^{re} série de FB. est faite du 9-11-1936 au 12-12-1936 (dix ampoules soit 0,40 cg. de Bi). Le 9-12-36 (après 8 injections seulement soit 0,52 cg. de Bi) le BW s'améliore à 542++++.

Le 17-2-37 le BW s'est encore amélioré (864++++).

Une 2^e série de FB est injectée (dix ampoules soit 0,40 de B) du 17-2-37 au 20-3-37.

Le BW s'est encore amélioré (886++++) le 7-3-37 après la 8^e injection (au total $0,40 + 0,32 = 0,72$ cg. de Bi métal).

Conclusions : 1° Positif pendant 2 ans et demie de traitement, le BW s'améliore rapidement dès la mise au traitement par le FB. et continue à se négativer.

2° D'autre part l'opothérapie hépatique — à moins que ce soit le traitement antisyphilitique ainsi activé — *améliore le diabète* : glycosurie et acidose ont disparu dès le 23-11-36 et n'ont pas reparu depuis.

OBS. VIII. — 67 ans. *Syphilitique depuis 1886. Traité depuis juin 1936 seulement pour des gommés de la cuisse et un BW positif.*

Deux séries de FB (au total 20 injections du 18-11-36 au 6-1-37 et du 3-2-37 au 6-3-37) n'améliorent pas le BW qui reste positif total le 3-3-37 soit avant comme après le traitement.

OBS. IX. — 65 ans. *Chancre en 1898. Traité depuis 1910.*

BW positif encore en 1931. BW à H6 en 1932 et à 842+++ en 1933.

Le 4-11-1936 le BW est encore 8 E 4++++.

Une série de 10 injections de FB, douloureuses ou non, du 4-11-36 au 13-1-27 négative le BW qui est nettement amélioré dès le 6-1-37 (888 +++) soit après seulement 8 injections (0,32 cg. de Bi métal).

OBS. X. — 56 ans. *Tabès (vérifié par P. L.). BW oscillant (000 ++++ en août 1936, et 885 ++++ le 5-12-36).*

1^{re} série de FB (10 ampoules) du 5-12-36 au 6-1-37.

Le 6-1-37 le BW est redevenu complètement positif (000++++).

Le 10-2-37 le BW est encore 420++++.

Une 2^e série de 10 ampoules pratiquée du 10-2-37 au 13-3-37 négative le BW qui est 886++++ le 10-3-37 et même 888++++ le 17-4-37 (*Desmoulières pour la première fois complètement négatif*).

OBS. XI. — 56 ans. *Syphilis en 1900. Accidents tertiaires en 1931.*

Une série de 10 ampoules de FB est bien tolérée, mais ne modifie pas un BW à 888+++.

OBS. XII. — 62 ans. Accidents *tertiaires* en 1915 récidivés en 1933. BW non réduit par 3 séries de Bi et une de HG.

Le BW, à 000++++ le 9-11-36, est encore 000++++ le 18-1-37 après 16 ampoules de FB en 10 injections.

Le 1-3-37 il est *encore fortement positif* (200++++).

Les injections ont été *peu ou très douloureuses* (injections doubles).

OBS. XIII. — 50 ans. Syphilis latente répétée par un BW=Ho en septembre 1934.

4 séries annuelles de Bi laissent toujours le BW à 000++++ (BW *irréductible*).

Une série de 10 FB du 28-11-1936 au 30-1-37 *ne négative pas plus le BW* (positif total le 23-1-37 et le 5-4-37)

OBS. XIV. — 64 ans. Syphilis nerveuse à BW *irréductible*.

Une série de 10 FB du 14-11-36 au 23-1-37 laisse le BW positif total le 16-1-37 après 8 injections mais la survenue de signes de P.G.P. impose une autre thérapeutique.

OBS. XV. — 63 ans. Chancre en 1895. BW *irréductible*.

2 séries de 10 ampoules de FB ne négativent pas le BW. *Echec*.

OBS. XVI. — 58 ans. Syphilis latente révélée en 1931 par la sérologie. C'est un BW *irréductible*.

Après 8 injections doubles (16 ampoules) le BW devient 400++++ mais il redevient positif total (000++++) après 3 mois de repos. *Echec*.

Le plus souvent les injections même doubles n'ont pas été douloureuses.

OBS. XVII. — 63 ans. Chancre en 1906. Traité depuis janvier 1936.

Le BW *oscille* entre 8 E 5 + + + + et 888—.

Il est à 8 E 5 + + le 4-1-37

19 ampoules de FB pratiquées en 10 injections du 6-1-37 au 8-3-37.

Le 1-3-37 (après 15 ampoules soit 0,60 de Bi) le BW est à 888—.

Aucune conclusion.

Après la 1^{re} injection double : fatigue, état grippé.

Après la 2^e injection double : fièvre à 38° pendant 4 jours et douleur.

Il s'agissait de *grippe banale* comme l'a montré la possibilité de continuer la série.

Les injections *doubles* suivantes ne furent *pas douloureuses*.

OBS. XVIII. — 46 ans. Chancre en avril 1936 non traité. Efflorescence *secondaire* en juin 1936 avec BW positif (000 + + + +).

En août après une série de novar le BW est encore positif total.

Le 21-10-36 après 10 injections de bismuth le BW se négative sauf le Kahn (888 + + + +).

Une série de 10 ampoules de FB est injectée du 21-10 au 23-12-36.

Le 23-12-36 le BW *n'a pas varié* : 888 + + + +.

Une 2^e série de 10 ampoules de FB est injectée du 20-1-37 au 22-2-37.

Le 3-2-37 (après 4 injections) le BW *est réactivé* à 000 + + + +, mais le 22-2-37 (après 9 injections) le BW *est complètement négatif* (888—).

Un mois après, le 24-3-37 le BW fléchit à nouveau : 886 + + +.

Conclusion : Il s'agit d'une *syphilis difficile à négativer* malgré un traitement correct où le FB réactive puis négative compétement mais passagèrement le BW.

OBS. XIX. — 34 ans. *Chancre* en juillet 1936 avec BW positif (000++—).

Le 5-10-36, après une série de novar le BW est à 888++++.

Le 20-1-36 après 10 injections de bismuth il reste 888+.

Une série de 10 ampoules de FB est injectée du 20-1-37 au 21-4-37.

Le 21-4-37 (après 9 injections) le BW est *complètement négatif*. Donc 0,36 cg. de Bi ont négativé le Kahn.

OBS. XX. — 31 ans. — Chancre puis *roséole* en 1935.

Le 27-10-36, après 2 séries de novar et 16 injections de iodoquinat de bismuth le BW est encore positif total.

Le 18-1-37 après 10 injections de Bismuth oléosoluble le BW commence à se négativer : 864++++.

Une série de 10 ampoules de FB est pratiquée du 18-1-37 au 10-3-37 mais à un rythme trop lent nécessité chez ce sujet négligé par un peu de *stomatite*.

Le 17-4-37 le BW à 840++++ est *plutôt en recul*.

OBS. XXI. — 54 ans. Syphilis latente révélée par la sérologie en octobre 1933. Malgré 4 séries annuelles de Bi, Hg, I, le BW reste *irréductible* (BW 000++++ le 2-1-37).

Une série de 10 ampoules de FB du 2-1-37 au 6-3-37 ne négative pas le BW du 10-4-37 qui reste 000++++.

N.-B. — Après la 3^e et la 6^e injection le malade aurait été atteint d'*urticaire* accident coutumier chez lui, d'après ses dires, au cours des traitements bismuthiques.

OBS. XXII. — 57 ans. Cas analogue chancre en 1914. Accidents tertiaires en 1929 avec W++++.

Le BW reste irréductible et n'est pas réduit par le FB (10 injections de 2 ampoules soit 0,80 cg. de Bi métal).

Ces injections doubles sont ou non douloureuses pendant 24 ou 48 heures.

OBS. XXIII. — 25 ans. Chancre avec ultra + le 20-11-36 sérologie positive le 1-12-36.

Une série de 914 doit être interrompue dès la première dose de 0,60 (total 1,50) par suite de fièvre, de prurit.

Le 12-12-36 le BW est positif total (000++++).

Une série de 20 ampoules de FB en 10 injections est pratiquée du 12-12-36 au 6-2-37.

Le BW est complètement négatif (888—) le 6-2-37, soit après une dose de 0,72 cg. de Bi-métal.

Le 3-4-37 le BW se maintient complètement négatif.

On peut se demander d'autre part si les injections d'extrait de foie n'ont pas empêché la survenue d'une érythrodermie arsénicale.

OBS. XXIV. — 33 ans. Syphilis et Tuberculose. Chancre en 1932.

BW qui se négative en 1935 puis redevient positif le traitement devenant irrégulier. Pleurésie en septembre 1936.

Le 23-12-36 revient de Sana avec un BW positif mais en bon état général a repris 10 kgs n'a pas de BK.

Une série de FB est commencée prudemment le 23-12-1936.

Le 11-1-37 le malade signale qu'il a eu à plusieurs reprises quelques crachats sanglants. Pour la première fois il a des BK dans les crachats.

Le 25-1-37 (après 7 FB) *le sang ne reparait plus dans les crachats, le poids est stationnaire.*

Le 1-2-37 le BW reste positif total.

Donc, malgré l'apparition d'expectoration sanglante et bacillifère on a pu sans incident continuer et terminer une série bismuthique ce qui est d'un réel intérêt quand on sait combien les bacillaires supportent mal le bismuth.

OBS. XXV. — 53 ans. *Syphilides circurées bismutho-récidivantes* de la jambe. Disparues en septembre 1936 elles ont récidivé en novembre 1936. Le BW est resté positif total.

Une série de 10 ampoules de FB pratiquée du 9-12-36 au 1-2-1937 *ne modifie pas le BW* du 27-1-37 et du 12-2-37 *mais guérit les syphilides* (guéries le 6-1-37 après 5 injections seulement soit 0,20 cg.).

OBS. XXVI. — 67 ans. Vieille syphilis. En traitement depuis 1932. *BW irréductible* BW 000++++ le 16-12-36.

.. *Le BW est encore* 000++++ le 10-2-37 après 16 ampoules de FB en 8 injections. Donc *échec.*

OBS. XXVII. — Céphalées. BW complètement positif en avril 1936. Syphilis ignorée. Le 3-12-36 le BW est encore positif total.

Une série de FB. est commencée le 23-12-36 mais la 2° *injection* double, est très *douloureuse*, enflure de la fesse, nécessitant un *repos de 4 jours*, et l'abandon du traitement.

OBS. XXVIII. — 55 ans. Syphilis en 1903. Syphilides ulcéreuses avec BW positif total en septembre 1935. BW irréductible.

Une série de FB est commencée le 14-12-36.

Le 2-2-37 après 16 ampoules en 8 injections le BW reste positif total (000 + + + +) mais le 8-3-37, un mois après cette série de 20 ampoules (0,80 cg. de Bi) le BW est douteux au Wassermann ordinaire (500 + + + +). Est-ce une *amélioration*?

OBS. XXIX. — 57 ans. Chancre en février 1936 non traité.

Le 2-6-36 : *syphilides papuleuses* avec ultra+ et BW positif.

Le 23-12-36 après 2 séries de bismuth oléosoluble, le BW reste positif total.

Une série de FB est pratiquée du 23-12-36 au 6-2-37 (12 injections. 15 ampoules soit 0,60 cg. de Bi). Le 27-1-37 et le 10-3-37 le BW reste positif total. Donc *échec*.

OBS. XXX. — 59 ans. Chancre en mai 1934 (ultra+. BW 000 + + + + le 1-6-34). Le 23-12-36 la BW est encore positif total malgré six séries de bismuth oléosoluble et une d'huile grise argentique.

Une série de FB est pratiquée du 23-12-36 au 24-3-37 (dix ampoules soit 0,40 cg. de Bi-métal). Traitement suivi irrégulièrement.

Malgré cela le BW est déjà à 642 + + + le 13-3-37 (après 8 injections seulement) et est *complètement négatif* (888 — le 5-5-37).

OBS. XXXI. — 47 ans. Syphilis ignorée. Leucoplasie en 1929. Traité depuis 1931 avec un BW oscillant entre Ho (le plus souvent) et 888 + +.

Une série de FB (9-11-36 au 11-1-37) ne modifie pas le BW du 17-2-37 (886 +). Cette série est bien tolérée.

Une *seconde série*, entreprise le 17-2-37 (une ampoule, une fois par semaine) *n'est pas tolérée* : les 4 premières injections déterminent chaque fois de la *fièvre* 38° à 38°9 et de l'*asthénie* obligeant le malade à se coucher.

OBS. XXXII. — 53 ans. Chancre de la lèvre en 1908. Syphilis tertiaire de la langue en traitement depuis 1932. Le BW reste positif total.

Le 14-12-36 BW 200++++.

Une série de FB (10 ampoules du 14-12-36 au 3-2-37) paraît améliorer le BW du 6-3-37 qui est 800++++.

Mais une 2^e série, du 6-3-37 au 26-4-37 montre que le BW *reste irréductible* (000++++ le 26-4-37).

OBS. XXXIII. — 35 ans. Syphilis ignorée. En traitement depuis le 18-4-36 pour un BW positif total. Le 16-12-36 le BW est amélioré à 640++++ (après 1 série de 914 et deux de Bi).

Une série de 10 FB est pratiquée du 16-12-36 au 6-2-37.

Le 3-2-37 (après 8 FB soit 0,32 cg.) le BW est 000++++ (*réactivation*). Le 6-3-37, *un mois après la* série de 0,40 cg. le BW est enfin *négativé* à 888—.

OBS. XXXIV. — 44 ans. Chancre en 1925 ultra+ BW 000. Vite guéri et négativé il reste négatif jusqu'en 1930, cesse de se traiter jusqu'en 1936. Redevenu positif depuis 1933 son BW est à 860+++ le 5-12-36 après 2 séries de Bi liposoluble.

Une série de FB est commencée le 5-12-36 mais, le 30-12-36 il signale que 5 à 6 heures *après chaque injection* il est pris de malaises, de frissons avec *fièvre et asthénie*, qui dure 2 ou 3 jours. On doit cesser le médicament. Par la suite le malade supporte bien 2 autres bismuthiques avec lesquels il termine sa série.

OBS. XXXV. — 62 ans. Syphilis ancienne. Syphilides tertiaires avec BW positif total en traitement depuis juillet 1935.

Le 24-10-36 le BW reste 000++++, *irréductible*.

Du 23-11-36 au 18-1-37, 17 ampoules de FB en 10 injections ne *modifient pas le BW* qui est 000++++ le 11-1-37 et 0 le 22-2-37.

OBS. XXXVI. — Syphilis latente ignorée révélée par la sérologie. *BW irréductible* en traitement depuis mars 1936.

14 injections de FB, du 31-10-36 au 16-12-36 (2 par semaine) ne modifient pas les BW du 28-11-36 et du 13-1-37.

Une 2^e série de 10 FB du 13-1-37 au 17-2-37 (au total 24 ampoules, soit 0,96 de *Bi-métal*) ne réduisent pas les BW du 13-2-37 et du 12-5-37 qui restent tous à 000++++

OBS. XXXVII. — 47 ans. Syphilis en 1910 traitée par le 606 et du mercure. Traité depuis 1930 par un BW positif total qui paraît *irréductible*. BW à 000++++ le 11-3-36 et le 11-12-36.

Une série de 10 injections de une ampoule de FB et d'une ampoule de *lipiodol*, du 11-12-36 au 19-2-37 *améliorent* le BW qui est à 8 E 5++ le 13-2-37 et à 8 E 4++++ le 12-5-37.

OBS. XXXVIII. — 38 ans. Chancre en novembre 1936. BW positif total le 1-12-36, après une série de 5,70 de 914 le BW reste positif total le 30-1-1937.

Une série de FB est commencée le 30-1-37, une ampoule par semaine.

Intolérance ? Le 20-2-37, après 3 injections, le malade a perdu 3 kgs, accuse des *nausées* après chaque injection, du *prurit*.

OBS. XXXIX. — 66 ans. Douleurs, fatigue, réflexes normaux. BW 000++++ le 6-11-1936. Syphilis igno-

rée. BW 000++++ le 16-1-37 après une série de bismuth.

Une série de FB est commencée le 16-1-37 : 2 ampoules en une injection chaque semaine, toutes douloureuses.

Le 27-2-37 le sujet a maigri de 5 kgs. On revient aux injections d'une seule ampoule (non douloureuses).

La série de 10 peut être terminée le 13-3-37 sans incident, sans nouvel amaigrissement.

OBS. XL. — Chancres en mai 1935. 2 séries de 914.

En mai 1936 érosions croûteuses du sillon avec ultra+ et BW positif total. Une série de 6,90 de 914 en juin, juillet 1936. BW positif total encore le 2-9-36 : une 4^e série de 6,60 de 914 en octobre, novembre 1936.

Le 1-2-1937 le BW est négatif sauf le Kahn (888+++).

Une série de 10 FB du 1-2-37 au 12-4-37 négative le Kahn. BW du 10-5-37 : 888—.

OBS. XLI. — 25 ans. *Syphilis secondaire* et BW 000++++ le 30-1-37.

Une série d'Hepbi du 30-1-37 au 10-3-37 (14 ampoules en 12 injections. Au total 0,56 cg. de Bi) ne négativent pas les BW du 24-2-37 et du 10-3-37 qui sont encore 000++++, mais le 3-4-37 (après 3 semaines de repos) le BW est déjà à 420++++.

Une 2^e série, commencée le 3-4-37 négative complètement le BW qui est à 8 E 8— le 1-5-37 après la 8^e injection.

Cette malade, syphilitique secondaire a donc été complètement négativé par $0,56+0,32=0,88$ cg. de Bi.

OBS. XLII. — 34 ans. Chancres multiples en octobre 1936 ultra+ BW 000++++ 6 gr. 75 de 914 laissent le BW à 000++++ le 1-2-37.

Une série de FB est commencée le 1-2-37, simple puis double.

L'injection double fut *très douloureuse*, depuis 4 heures après l'injection, pendant 3 jours, forçant le malade à cesser le travail. On revient aux injections d'une seule ampoule et on peut terminer la série.

OBS. XLIII. — 36 ans. *Chancre* avec ultra+ le 15-1-37 et BW à 000++++ le 26-1-37.

Une série de novar doit être interrompue après le 0,60 (fièvre eryphème prurit) (dose totale 1,50).

Le 6-2-37 le BW reste 000++++.

Une série de 12 ampoules de FB (dont 2 doubles qui furent douloureuses pendant 3 jours) négativent le BW qui est 888— le 13-3-37 (après 10 ampoules soit 0,40 cg. de Bi) et encore 888— le 10-4-37 (après 3 semaines de repos).

OBS. XLIV. — 35 ans. Syphilis secondaire déjà négativée.

BW du 24-10-36 à 888—.

Une série de 11 ampoules de FB laisse le BW à 888— le 13-2-37 et a été bien supportée (du 23-10-36 au 2-1-37).

Une 2^e série est commencée le 13-2-37. Le 13-3-37, après la 5^e injection : douleur, vague état grippal. Le 21-3-37 le lendemain de la 6^e : apparition d'une ictère avec *décoloration des matières* et fièvre à 39,6 pendant cinq jours. On continue la série.

OBS. XLV. — Syphilis ulcéro-gommeuse tertiaire de la fesse.

En traitement depuis février 1936 s'est vite cicatrisée mais le BW reste *irréductible*, malgré 36 injections de bismuth.

Une série de 10 FB, du 5-10-36 au 23-12-36 ne modifie pas le BW qui reste 000++++ le 17-2-37.

OBS. XLVI. — 43 ans. Syphilis nerveuse. En traitement depuis avril 1934.

Le BW reste *irréductible* (encore 000++++ le 12-12-36).

Une série de 10 FB du 12-12-36 au 20-2-37 *ne modifie pas* le BW qui reste 000++++ le 20-3-37.

OBS. XLVII. — 65 ans. Chancre en 1892. Gommès tuberculeuses de la face. *En traitement depuis octobre 1934* (4 séries de Bi, une série de Hg). Le 26-10-36 BW *encore* 000++++

Une série de 10 FB du 26-10-36 au 4-1-37 *négative* le BW *peu à peu*, qui est 642++++ le 21-12-36 (après 8 injections) et 820++++ le 8-3-37 soit 2 mois après la série.

Certes ce n'est pas encore excellent mais tout de même le W ordinaire n'avait jamais encore été négativé.

*
**

Analyse de cette 1^{re} série d'observations

1° Sur ces 47 observations nous n'en retiendrons que 35 pour juger des RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES.

En effet : les ob. VI et XI concernent des malades à sérologie déjà négative.

Les obs. VVII, XXXI concernent des malades à BW oscillant.

Les obs. XXIV, XXVII, XXXIX, XXXVIII, XLII, XXXIV, XLII, XLIV n'ont pu être jugés.

L'obs. XXVIII donne un résultat douteux.

Sur ces 35 résultats 10 concernent des syphilis récentes. 25 concernant des syphilis anciennes.

Sur les 10 syphilis récentes on trouve :

2 insuccès dont l'un (XX) s'explique par la trop grande lenteur du traitement (52 jours pour recevoir 0,40 cg. de Bi), mais dont l'autre (XXIX), bien traité antérieurement et ayant reçu 0,60 cg. de Bi dans la série ne s'explique pas.

8 succès. Trois d'entre eux n'avaient plus que le Kahn à négativer (Obs. XVIII, XIX, XL), cela fut obtenu avec 0,36 ; 0,40 ; ou 0,76 cg. de Bi seulement. Les cinq autres avaient leur serologie complètement positive (BW, Hecht, Desmoulières et Kahn) et ont été négativés par 0,40 à 1,36 de Bi-métal (soit 10 à 34 ampoules). Ce sont les observations n^{os} I. XXIII, XXX, XLI et XLIII.

Sur les 25 syphilis anciennes nous pouvons considérer-qu'il y avait :

19 BW irréductibles dont 4 ont eu un bon résultat :

(Observations V, VII, XXXVII et XLVII.)

Remarquable est l'obs. V d'un BW encore positif après plus de 5 ans de traitement et *négativé par 0,80 cg de Bi* (20 ampoules de FB.)

L'obs. XXXVII concerne une amélioration obtenue par association de FB et de lipiodal.

6 autres anciens malades étaient traités depuis un temps variable et avaient une sérologie positive sans que l'on puisse parler de BW irréductible.

Chez 2 de ceux-ci (VIII et XXXVI) la sérologie n'a pas été du tout améliorée par 0,80 ou 0,96 de Bi, en 20 ou 24 ampoules.

Chez 3 autres la sérologie a été améliorée par 0,32 (IX) 0,80 (X dont le BW était oscillant) et 0,40 (XXXIII) de Bi.

Chez le 6^e (XXV) la sérologie n'a pas été améliorée mais des syphilides de la jambe, qui avaient été étiquetées bismuthorécidivantes ont guéri.

Au total :

Sur 10 syphilis récentes : 8 succès.

Sur 19 BW irréductibles : 4 succès.

Sur 6 syphilis anciennes : 4 succès.

Nous nous garderons de faire des pourcentages étant donnée la forte proportion de vieux malades à BW irréductibles auxquels nous avons essayé cette thérapeutique.

NB. — *Chez cinq malades (V, VI, X, XVIII, XXXIII) une réactivation passagère de la sérologie a été observée au cours du traitement. Ces faits font penser qu'en poursuivant l'étude des malades chez lesquels nous avons eu des insuccès nous pourrions espérer des surprises agréables.*

2° *Tolérance :*

Incidents observés chez ces 47 malades.

a) *douleur :* La plupart des malades auxquels on

injectait à la fois deux ampoules en ont ressenti un certain nombre de douloureuses mais ici il faut tenir compte d'un coefficient individuel de facteurs psychologiques.

Un grand nombre de malades ont trouvé les injections d'une seule ampoule un peu plus « senties » que celles d'autres produits bismuthiques, mais il y eut une amélioration à ce sujet quand nous utilisâmes des ampoules additionnées d'un peu d'acide phénique. Nos dernières injections, faites avec un sel presque uniquement sodique, sans ions potassiques ne furent absolument pas du tout douloureuses et c'est avec ces ampoules que nous continuerons dorénavant nos expérimentations.

Chez deux malades (XXVII et XLII) l'injection de deux ampoules fut douloureuse au point de les forcer à cesser leurs occupations, on interrompit cette thérapeutique. Nous n'avons pas utilisé pour les injections les nouvelles ampoules sans ions potassium. Il est probable qu'elles auraient été bien tolérées.

- b) *stomatites* : Une légère gingivite (II) et une petite stomatite (XX) chez un sujet négligé, qui n'eut que l'inconvénient d'espacer un peu les injections.
- c) *asthénie* : Si on met à part l'observation XVIII d'une grippe banale qui n'empêcha pas de

poursuivre le traitement, on rencontre quatre cas d'intolérance (trois surtout) :

Obs. XXXI et XXXIV de malades qui après chaque injection eurent une poussée de fièvre, un malaise, de l'asthénie.

Obs. XXXVIII d'un malade accusant un amaigrissement très rapide (non vérifié) des nausées, du prurit.

Obs. XXXIX d'amaigrissement au début de la série qui put cependant être achevée. L'intolérance est ici douteuse.

- d) *autres incidents* : Deux incidents notés au cours de traitement ne sont pas pour cela imputables au médicament :

Obs. XXI d'urticaire après deux injections de la série.

Obs. XLIV d'ictère catarrhal qui ne put être suivie.

Aucune autre espèce d'incident ne fut observé.

Avantages. — Par contre la tolérance fut souvent remarquable :

- a) Certains malades reçurent 20 ampoules en 10 injections sans douleur.
- b) Pratiquées 1 ou 2 fois la semaine la tolérance fut la même. Il y a là un *encouragement à pratiquer, surtout dans les cas urgents, 3 injections par semaine.*

- c) Si les asthénies furent rares, c'est par contre la grande majorité des malades qui remarquèrent que *ces injections les fatiguaient bien moins que les autres bismuthiques*.

Aussi avons-nous été amusés de *l'opposition en apparence paradoxale* que nous trouvions entre : certains malades qui, habitués depuis longtemps à l'effet asthéniant du bismuth, se plaignaient que ces injections ne les « *travaillaient pas* » et d'autres qui au contraire remarquaient un tel bénéfice pour leur état général qu'ils en « *redemandaient* », ou se plaignaient de trop « les fortifier ».

Deuxième série d'observations :

Indépendamment de cette série de 47 observations de malades que nous avons pu suivre personnellement avec le D^r Patte, chef de clinique, nous avons eu connaissance de l'expérimentation poursuivie sur 31 malades avec le même produit dans un autre service hospitalier.

Nous ne donnerons que les *conclusions de cette deuxième série d'observations* :

1° RÉSULTATS

Sur 31 cas traités, il fut observé au total :

- 13 sérologies négativées ;
- 7 sérologies améliorées ;
- 11 sérologies non modifiées.

(Ces examens sérologiques ont tous porté à la fois sur les réactions de Hecht, de Meinicke et de Kahn et ont été pratiqués à l'Institut Fournier.)

Ces 31 cas se décomposent ainsi :

6 *syphilis secondaires* :

intolérance (stomatite)	1 cas
non modifiés (0,80 et 1,28)	2 cas
amélioré (0,92)	1 cas
négatifs (1,12 et 0,72)	2 cas

24 *syphilis tertiaires* :

5 avaient déjà été traités :

sont restés positifs (1,08 à 1,28) ..	3 cas
négatifs (0,28 et 0,32)	2 cas

19 n'avaient jamais été traités :

sont restés positifs (0,20 à 1,48) ..	5 cas
améliorés (0,40 à 1,12)	5 cas
négatifs (0,32 à 0,96)	9 cas

1 *syphilis héréditaire* non modifié par 1,56.

Il est remarquable que les cas négatifs l'ont été avec très peu de bismuth. Ceux qui sont restés positifs en ont reçu bien davantage.

Il est logique de penser que les insuccès sont imputables chez les malades déjà traités à des traitements antérieurs mal suivis, chez les malades non antérieurement traités qu'il s'agit de sérologie irréductible ou de bismutho-résistance.

2° TOLÉRANCE

- a) les injections furent dans l'ensemble légèrement douloureuses ;
- b) à part une stomatite, très fréquemment on aurait noté un « agacement des gencives » dans les 10 minutes qui ont suivi l'injection, et parfois un *liseré bismuthique* mais qui *disparaissait très vite après la fin du traitement* ;
- c) *ni abcès, ni induration fessière* ;
- d) *ni asthénie, ni grippe bismuthique, ni albuminurie.*

Plusieurs malades se sont plaint de trop engraisser.

CONCLUSIONS DES OBSERVATIONS

Si nous cherchons à tirer des conclusions de l'ensemble de ces deux séries d'observations, nous noterons :

A Sur 16 syphilis récentes :

- 11 succès ;
- 1 intolérance ;
- 4 échecs.

Sur 50 syphilis anciennes (dont 19 BW irréductibles) :

- 19 succès ;
- 5 améliorations ;
- 26 échecs (proportion importante en rapport avec le grand nombre de BW irréductibles).

B Les cas négatifs l'ont été avec de très faibles doses (0,23 à 1,36 cg.) de bismuth métal.

C Il fut fréquent d'observer une réactivation de la sérologie au cours de la série, qui fit place à une amélioration ensuite.

D La tolérance fut bonne : 2 petites stomatites, 3 asthénies sur 78 malades.

E Elle fut remarquable chez certains malades : un tuberculeux évolutif (XXIV), un diabétique (VII) où le diabète parut s'améliorer sous l'influence du traitement hépatobismuthique, une brightique.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. — L'association d'une opothérapie hépatique à la bismuthothérapie paraît devoir être conseillée puisque :

1° Elle offre les avantages des deux composants de cette association :

a) Le *bismuth*. — Antisymphilitique puissant dont l'emploi est devenu d'un usage prépondérant dans le traitement antisymphilitique.

b) Le *foie*. — Spécialement indiqué chez les syphilitiques où la cellule hépatique a non seulement besoin d'être ménagée par la thérapeutique, mais en plus d'être tonifiée du fait de l'hépatotropisme du trépônème.

2° Cette association permet, comme en général les associations thérapeutiques, une exaltation de l'activité de l'un des deux composants, en l'espèce le bismuth, comme il découle des travaux de M. Levaditi.

II. — Le produit que nous avons utilisé pour nos essais contient, dans une seule ampoule de 2 cc. dont l'excipient est de l'eau :

0,075 d'extrait hépatique purifié de veau, préparé selon la technique de Cohn et Minot, représentant 30 gr. d'organe frais ;

0,125 mg de tartrobismuthate double de sodium et de potassium, représentant 0,04 cg de bismuth métal.

III. — L'expérimentation sur l'animal a permis de mettre en évidence la faible toxicité du produit, inférieure à nombre de produits bismuthiques utilisés ;

Sa résorption rapide — contrôlée par des radiographies ;

L'élimination rapide et complète du bismuth.

IV. — De nos essais thérapeutiques il semble découler que cette association ainsi réalisée offre un certain nombre d'avantages :

1° Elle permet de ne faire qu'une injection, foie et bismuth se trouvant dans une seule et même ampoule.

2° La tolérance musculaire fut généralement bonne. Elle fut meilleure encore au cours des dernières injections faites avec le même produit mais débarrassé au maximum de ses ions potassiques.

3° Sauf exceptions rarissimes, nous n'avons pas eu à observer d'accidents d'intolérance ou d'intoxication, tels qu'albuminurie, stomatite, asthénie, etc...

4° Son hydrosolubilité permet, du fait de la rapidité de l'élimination de rapprocher les injections pour permettre à l'organisme de bénéficier d'une imprégnation bismuthique à peu près continue.

5° Nous avons observé que la dose thérapeutique totale de bismuth métal pouvait ainsi être réduite, sans doute du fait de l'activation du bismuth sous l'influence du foie.

6° Les avantages thérapeutiques de l'hépatothérapie nous ont paru :

a) Devoir être utiles en particulier :

— dans l'association morbide syphilis+tuberculose ;

— chez les syphilitiques diabétiques ;

b) Expliquer l'effet stimulant général que plusieurs malades nous ont signalé aux lieu et place de l'asthénie dont le bismuth est si souvent responsable.

7° Il ne nous a pas été donné de l'utiliser chez des malades atteints de syphilis secondaire ou tertiaire du foie, mais nous nous croyons autorisés à penser que de pareils cas constitueraient des indications toutes particulières.

8° Il nous a semblé parfois que les malades à Bordet-Wassermann irréductibles paraissaient mieux réagir à ce traitement qu'aux autres antisypilitiques.

V. — L'introduction dans l'arsenal thérapeutique de l'association hépatobismuthique — particulièrement dans la forme sous laquelle nous l'avons réalisée — paraît devoir faire franchir une nouvelle et intéressante étape dans la bismuthothérapie de la syphilis.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY

Vu : Le Président,
H. GOUGEROT

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
S. CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

- P. BLUM. — Le foie dans le traitement de la Syphilis.
Leçon faite dans le service de M. le Professeur Gougerot à l'Hôpital Saint-Louis, le 23 juin 1932.
Annales des Maladies Vénériennes, t. XXVII, nov. 1932, p. 805.
- P. BLUM. — Le foie et le traitement de la Syphilis.
L'opothérapie hépatique. *Sciences et Thérapeutique*, janvier, 1933.
- L. FOURNIER ET L. GUÉNOT. (Note présentée par M. Roux). Traitement de la syphilis par le bismuth.
CR. Ac. Sc., t. XXVI, 1922, p. 14.
- A. GALLIOT. — Présentation d'un nouveau produit bismuthé lipø-hépatosoluble. *Soc. fr. de derm. et syph.* 10-3-32, p. 416.
- A. GALLIOT. — Renforcement du pouvoir tréponémicide du bismuth liposoluble par l'adjonction d'un lipoïde hépatique. *Paris Médical*, 28-5-1932.
- A. GALLIOT. — Les extraits hépatiques en syphiligraphie.
Bull. et Mém. de la Sté de méd. de Paris, n° 13, séance du 9-10-1936 et journal de médecine de Paris n° 48 du 3-12-1936.

- A. GALLIOT. — Association bismuth liposoluble et lipoïde hépatique dans le traitement de la syphilis. *Le médecin français* 20-9-1932, p. 263
- GATÉ, THIERS ET CULLERET. — Contribution à la pathogénie de la grippe bismuthique. *Lyon Médical* CXL, VII, n° 12, 22-3-31, p. 381.
- H. GOUGEROT. — Le traitement de la syphilis en clientèle. Maloine.
- C. LEVADITI. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Masson, 1924.
- C. LEVADITI (R. SAZERAC et —). — Notes présentées par M. ROUX (*R. Académie des Sciences*, 1921, t. 172, p. 1391 et t. 173, p. 338).
- C. LEVADITI et NICOLAU. — *CR. Ac. Sc.*, du 23-4-1923.
- C. LEVADITI et Yv. MANIN. — Mécanisme de l'action spérochiticide du bismuth. *Ac. Sc.* du 15-10-1934.
- DE LUNNA. — Extraits hépatiques, arsenic et bismuth. *Bruxelles Médical*, XVI, n° 36, du 5-7-1936, p. 1363.
- M. PINARD et CORBILLON. — Erythrodermie arsenicale. L'opothérapie hépatique au cours des chimiothérapies antisyphilitiques. *Soc. franc. de dem. et syphil.* XXXVIII, p. 32-34, janvier 1931.
- SAZERAC (V. LEVADITI).
- E. SCHULMANN. L'asthénie bismuthique. Société française de dermatologie et syphiligraphie. Réunion de Strasbourg du 8-6-1930. *Bulletin* p. 1051.
- SIDI et A. PARIS. — L'opothérapie hépatique injectable dans le traitement de l'asthénie bismuthique. *Journal des Praticiens*, n° 36, du 5-9-1932, p. 582.
- SIDI et A. PARIS. — L'opothérapie hépatique injectable associée au traitement de la syphilis. *Annales médico-chirurgicales*, t. II, n° 4, avril 1937, p. 105.

- CL. SIMON. — Une nouvelle étape dans le traitement bismuthique? *Bulletin médical*, 22-2-36, t. L, n° 8, p. 118.
- M. VILLARET et L. JUSTIN-BEZANÇON. — La Médecine VI, 806.812, July 1925.
- M. VILLARET et L. JUSTIN-BEZANÇON et H. DESOILLE. — L'opothérapie injectable au cours des chimiothérapies antisyphilitiques. *Nutrition* III, 143.155. 1933.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	1
Evolution de la bismuthothérapie	3
Composition d'un produit hépato-bismuthique hydrosoluble	17
Etude de cette formule	18
Etude chimique	21
Etude biologique expérimentale	23
Résorption, Elimination	24
Observations 1 ^{re} série	28
Observations 2 ^e série	50
Observations. — Conclusions	52
Conclusions générales	55
Bibliographie	59

IMP. RISCH & GILLMANN
10, BD KELLERMANN, PARIS
